

局部涂敷 L-抗坏血酸：经皮吸收研究

Sheldon R. Pinnell, MD,* Huanshu Yang, MD,†Mostafa Omar, PhD,†Nancy Monteiro Riviere, PhD,†Holly V. DeBuys, MD,* Linda C. Walker,*Yaohui Wang, MD,§and Mark Levine, MD§

*Duke University Medical Center, Durham, North Carolina,†PhytoCeuticals, Elmwood Park, New Jersey,

‡College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, and

§National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases, NIH, Bethesda, Maryland.

引言

紫外光引发的活性氧会导致皮肤光致癌变和光老化。抗氧化剂可防止皮肤发生前述效应。维生素C，亦称之为L-抗坏血酸，是机体内的主要水相还原剂。人体内由于酶结构的改变，并不能自主合成L-抗坏血酸，必须通过摄入食物来补充。因此若能使用抗氧化剂以高浓度水平通过角质层屏障进入到皮肤，则能使抗氧化剂保护储层得到加强，从而提高对光损伤的防护能力。本研究通过L-抗坏血酸有关配方组成及动力学进行研究，以确定起到最大化防护作用时的配方和剂量。

材料和方法

所有浓度的 L-抗坏血酸均为新鲜配制，溶于保持稳定的溶液，并可调节 pH 值。；13%的抗坏血酸磷酸镁配方以及 10%的抗坏血酸-6-棕榈酸酯是从制造商处购得。将不同 pH 及不同浓度的 L-抗坏血酸、10%的抗坏血酸-6-棕榈酸酯及 12%的抗坏血酸磷酸镁涂敷在猪皮肤上，并保留 24 小时。实验后，用水对皮肤上涂敷的配方进行冲洗。在皮肤取样处理后，采用高效液相色谱法测定皮肤组织内的 L-抗坏血酸水平，从而确定经皮给药的效果。

结果

L-抗坏血酸必须配制成 pH 值小于 3.5 的配方，以便于穿透皮肤。最佳经皮吸收的最大浓度为 20%。连续涂敷 3 天后，皮肤组织内的抗坏血酸水平达到饱和状态；在皮肤组织的半衰期大约为 4 天。抗坏血酸的衍生物(包括抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸-6-棕榈酸酯和脱氢抗坏血酸)并不能提升皮肤内的 L-抗坏血酸水平。

PH 值：15%的 L-抗坏血酸配方在 pH 值为 2.0 至 5.0 下进行测试(图 1)。只有在配方的 pH 值小于 3.5 时，皮肤组织内的 L-抗坏血酸水平有所提升。L-抗坏血酸的 pKa 值为 4.2。很明显，若发生经皮吸收，抗坏血酸分子必须处于非离子化状态。较低的 pH 值对经皮吸收至关重要。

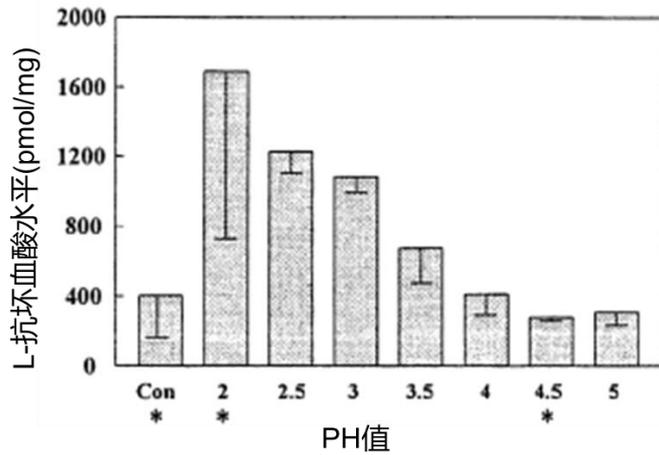


图 1：PH 值对经皮吸收产生的影响。

浓度：通过 5%-30%L-抗坏血酸配方对皮肤组织浓度进行检测(图 2)。pH 值 3.2 时，皮肤组织中的 L-抗坏血酸水平随着配方浓度的增加而增加，并且在配方浓度为 20%时达到最大值。

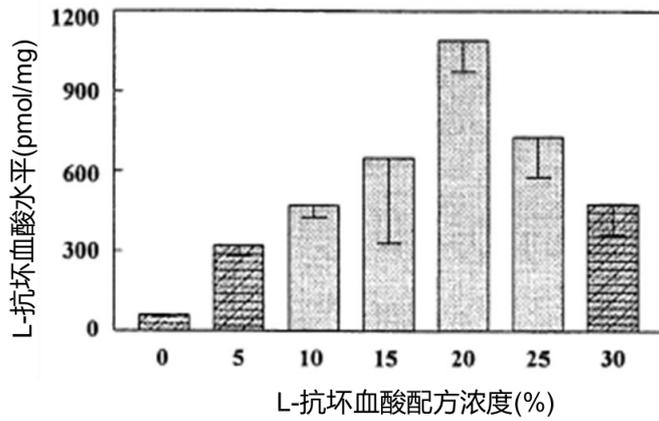


图 2：浓度对经皮吸收产生的影响。

动力学：每天将 pH 值为 3.2 的 15%L-抗坏血酸配方涂敷在皮肤上，共持续 1-5 天(图 3)。试验 3 天后，皮肤组织内的 L-抗坏血酸水平处于明显饱和状态。所达到的 L-抗坏血酸水平为正常皮肤组织的 20 倍。

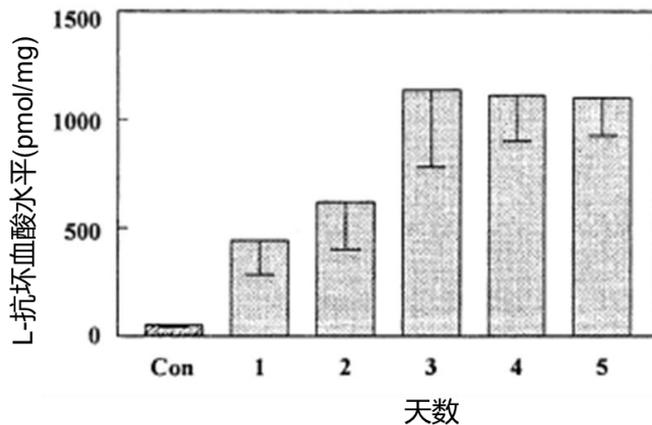


图 3：经皮吸收的时序分析。

清除期：每天将 pH 值为 3.2 的 15%L-抗坏血酸配方涂敷在皮肤上，共持续 5 天，以达到皮肤内饱和水平(图 4)。在停止涂敷 L-抗坏血酸的情况下，每日测定皮内的 L-抗坏血酸水平，以确定组织内 L-抗坏血酸的剩余量，测得组织内 L-抗坏血酸的半衰期为约 4 天。

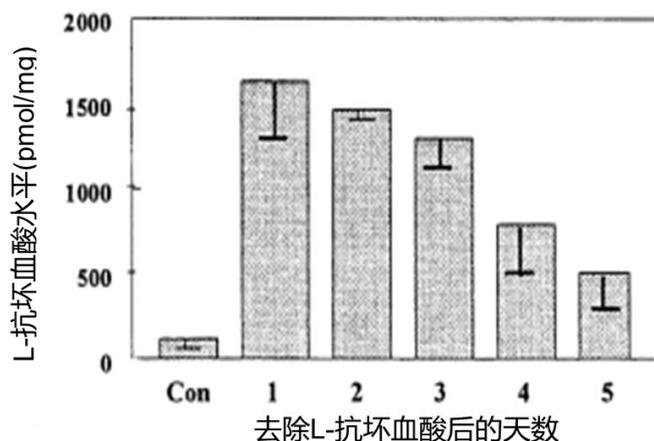


图 4：皮内 L-抗坏血酸的清除期。

抗坏血酸的衍生物：对高浓度抗坏血酸磷酸酯配方和抗坏血酸-6-棕榈酸酯配方进行试验，以检测局部涂敷会能否提升皮内的 L-抗坏血酸水平(图 5)。结果显示，除 L-抗坏血酸外，抗坏血酸磷酸酯和抗坏血酸-6-棕榈酸酯均未显著提高皮内的 L-抗坏血酸水平。

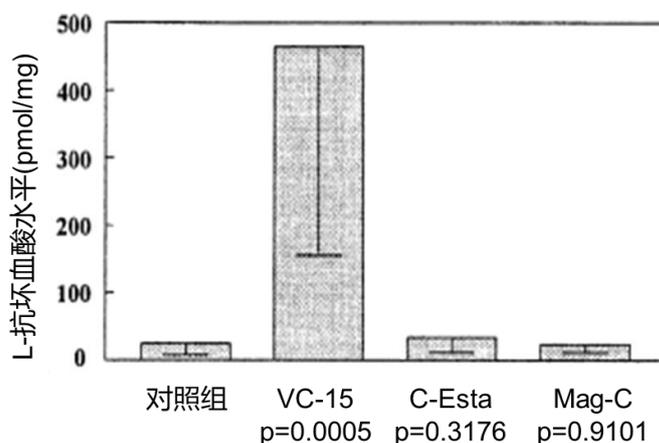


图 5：抗坏血酸衍生物的经皮吸收。P 值为与对照组对比的结果。 VC-15 对比其他产品的 P 值为 0.0005

讨论

L-抗坏血酸是体液及皮肤内最丰富的抗氧化剂，还会传递至亲脂性抗氧化剂，将经氧化的维生素 E 进行还原。但内服 L-抗坏血酸后，受主动转运机制调控，可阻止 L-抗坏血酸进一步吸收及皮内水平增加。本研究中，我们发现了一种配方能帮助我们规避上述调控机制并通过局部涂敷来增强皮肤抗氧化储层。研究表明配方的 pH 值对 L-抗坏血酸经皮吸收的重要性，pH 值为 3.5 或更低时皮肤中的抗坏血酸水平得以提升。由于 L-抗坏血酸的 pKa 值为 4.2，得知该分子必须以非离子化形态才能穿透角质层屏障。在酸性条件下不同浓度的 L-抗坏血酸的经皮吸收随浓度增加而增加，待浓度为 20% 时达到最大值。每天将 pH 值为 3.2 的 15% 的 L-抗坏血酸涂敷在皮肤上，持续 3 天后皮肤中的 L-抗坏血酸浓度达到饱和状态，为对照组的 20 多倍。皮肤抗氧化储层达到饱和状态后，皮肤中的 L-抗坏血酸水平明显得以稳定，并且在皮肤组织中的半衰期为 4 天。

结论

局部涂敷 L-抗坏血酸对正常皮肤组织储存 L-抗坏血酸提供安全有效的补充，以增强对光损伤的防护作用，促进伤口愈合并

增强抗氧化防御作用。配方的特定参数对实现最大配方效果来说至关重要。必须配制高浓度配方，并保证其 pH 值低于 3.5，才能达到效果。



参考文献：备案